

Untersuchungen über die Behandlung
der hyperlipämischen Atherosklerose
und der Leberepithelverfettung
mit β -Pyridyl-carbinol

von

ULRICH ANDERS

aus Siegen

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548828_0110

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. N. H e n n i n g

Untersuchungen über die Behandlung
der hyperlipämischen Atherosklerose und der Leberepithelverfettung
mit β -Pyridyl-carbinol

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Ulrich A n d e r s
aus Siegen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. Dr. G. S t e i n h a r d t

Referent: Professor Dr. N. H e n n i n g

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 1965

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Material und Methodik

- 1.) Klinische Untersuchungen
- 2.) Tierexperimentelle Untersuchungen

Ergebnisse

- 1.) Langzeitbehandlung mit Ronicol retard
- 2.) Beeinflussung der Fettklärung
- 3.) Kontrolle der Fettmobilisierung
- 4.) Klinische Ergebnisse der Fettleber-Behandlung
- 5.) Ergebnisse bei der experimentellen
Alkohol-Fettleber der Ratte

Diskussion

Zusammenfassung

Literaturangaben



Einleitung

Die Nikotinsäure hat sich seit vielen Jahren in der Therapie von zentralen und peripheren Durchblutungsstörungen bewährt. Ihre Anwendung gewinnt zunehmend an Bedeutung seit unter hohen Dosen die Senkung erhöhter Serumcholesterinwerte beobachtet wurde (1). Wegen der erforderlichen Dosierung von mindestens 4,0 - 6,0 g/die und der damit verbundenen hohen Nebenreaktionsfrequenz konnte sich die Nikotinsäure zur Behandlung von Hyperlipämien nicht allgemein durchsetzen. In den letzten Jahren wurden daher verschiedene Derivate der Nikotinsäure erprobt, mit dem Ziel, eine Substanz zu entwickeln, die bei gleicher Wirksamkeit weniger Nebenreaktionen hervorruft.

Erste Untersuchungen von Z ö l l n e r (2) mit einer "retard-Präparation" von β -Pyridyl-carbinol, dem der Nikotinsäure entsprechenden Alkohol, zwischenzeitlich als Ronicol retard im Handel, ließen eine weitaus bessere Verträglichkeit bei gleichzeitig er-

höher Wirksamkeit erkennen. Diese Beobachtungen konnten wir in einer ersten orientierenden Untersuchung bestätigen (3). Ronicol retard führte bei einer Dosierung von 0,6 - 1,2 g/die zu einem ähnlichen Effekt wie 4,0 - 6,0 g Nikotinsäure/die. Auch die Häufigkeit von Nebenreaktionen war geringer.

Als Zufallsbefund konnten wir beobachten, daß sich neben der Normalisierung der Blutfettwerte auch eine bestehende Leberverfettung zurückbildete. Diese Untersuchungsergebnisse waren Anlaß zu einer umfassenden klinischen Prüfung der Wirksamkeit von Ronicol retard bei der Behandlung der hyperlipämischen Atherosklerose und der Steatosis hepatis. In einer weiteren Untersuchungsreihe zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus von β -Pyridyl-carbinol prüften wir die Hemmung der Fettmobilisierung, sowie die Beeinflussung von Fett-Transportstörungen und der Fettklämung. Zur Stützung unserer an Patienten erhobenen Befunde führten wir Untersuchungen an der experimentellen Fettleber der Ratte durch.

Material und Methodik

1. Klinische Untersuchungen

Von unseren stationären Patienten wurden 100 mit Fettstoffwechselstörungen ausgewählt und in drei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit erhöhten Blutfettwerten zusammengefaßt, insgesamt 72 Versuchspersonen. Die zweite Gruppe bestand aus 7 Patienten mit essentieller Hyperlipämie und die dritte Gruppe umfaßte 21 Patienten mit Leberepithelverfettung. Die Veränderungen der Blutfettwerte nach Ronicol retard - Medikation wurde über einen durchschnittlichen Zeitraum von 30 Wochen verfolgt. Zur Kontrolle der Ausgangswerte und Ermittlung von Spontanschwankungen der Lipidwerte wurde in jedem Fall eine Vorbeobachtungsperiode von 3 - 4 Wochen eingehalten. Während dieser Zeit wurden die Blutlipidwerte zweimal wöchentlich kontrolliert. Nach Versuchsbeginn wurde zunächst alle 8 Tage, später in 14-tägigen Abständen Blut entnommen. Bestimmt wurden das Gesamt -

cholesterin und die veresterten Fettsäuren nach einer früher mitgeteilten Methode (4). Nach Abschluß der Untersuchungen wurden sämtliche Patienten über durchschnittlich 6 Monate laufend kontrolliert und untersucht, ob nach Absetzen der Therapie ein erneuter Anstieg der Blutfettwerte zu verzeichnen ist. Ein Teil der Patienten brach von sich aus die Therapie ab oder ließ eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme erkennen, sodaß sie bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Die Gesamtzahl der Versuchspersonen verringerte sich dadurch auf 92. Die Dosierung betrug durchschnittlich 4-8 Dragee/die, das heißt 600 - 1200 mg Ronicol retard/die. Meistens wurde die Behandlung mit 8xl Dragee eingeleitet und dann auf eine individuelle Erhaltungsdosis von 4-6 Dragee als Dauermedikation reduziert. In einigen Fällen mußte die anfängliche Dosierung auf 10-12 Dragee/die erhöht werden, um eine Senkung des Fettspiegels zu erreichen.

Zur Ermittlung des Einflusses von β -Pyridyl-carbinol auf die Fettklärung und Fettabtransportstörungen aus dem Blut werden wir den von Schön und Hagemann (5) angegebenen Fettklärtest mit Jod¹³¹-markiertem Olivenöl. 10 Patienten erhielten morgens nüchtern eine Kapsel mit Jod¹³¹-markiertem Olivenöl (0,3g) und zusätzlich 40 g einer inaktiven Fetteemulsion. Die Gesamtaktivität betrug 25-50 Mikro-Curie/ml. Um die Aufnahme des im Blut freigesetzten Jod¹³¹ durch die Schilddrüse zu verhindern erhielten die Patienten vor Versuchsbeginn Lugol'sche Lösung. Zur Plasmagewinnung wurde Blut in Natriumfluoridvenülen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden nach Verabreichung des markierten Fettes entnommen. Die Bestimmung der Plasmagesamt- und Fettaktivität erfolgte nach einem früher mitgeteilten Verfahren (6). Bei allen 10 Patienten wurde 5-10 Tage nach dem ersten Fettklärtest eine zweite Fettbelastung mit Applikation von 100 mg Ronicol

zum Zeitpunkt des zu erwartenden Kurvengipfels ausgeführt.

Zur Kontrolle der Beeinflussung der Fettmobilisierung bedienten wir uns der kontinuierlichen Infusion von β -Pyridyl-carbinol in einer Dosierung von 2 mg/Minute, zum Teil in Kombination mit Adrenalin, 2 Gamma pro Minute. Durch die Verwendung von Infusionsmaschinen, Unita II b, war eine exakte Dosierung möglich. Als Maß für die Fettmobilisierung wurde die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma nach Dole (7) bestimmt. Statt Äthylalkohol wurde Methylalkohol (Merck) für die Herstellung des Indikators verwendet. Besonders einfach gestaltete sich die Titrationstechnik der freien Fettsäuren durch das nach eigenen Angaben gefertigte Titrationsgerät (Abb. 1). Diese Untersuchungen wurden an 10 stoffwechselgesunden Versuchspersonen ausgeführt. Bei den Patienten der Gruppe 3 wurde auch die Wirkung der Ronicol retard-Langzeitbehandlung auf die Leberverfettung verfolgt. Un-

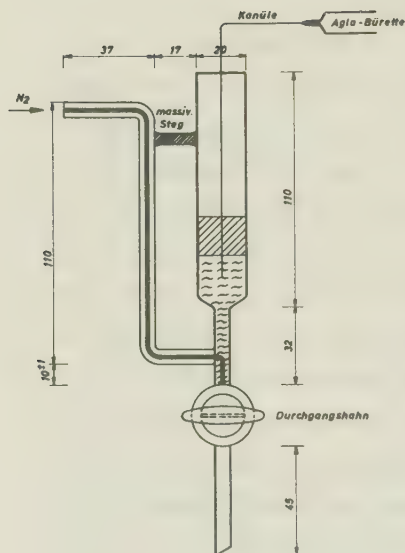


Abbildung 1

Titriergerät

Durch eine bis fast auf den Boden reichenden Kapillare wird der vorher gereinigte Stickstoff in das Titriergerät geleitet. Beim Durchperlen wirbelt er das Gemisch gut durch. Damit ist die Gefahr, daß sich beim Titrieren ein toter Raum bildet, beseitigt. Mit Hilfe des am Boden des Gerätes befindlichen Durchgangshahnes wird das Gerät entleert und ist sofort für die nächste Titration bereit.

ter Berücksichtigung der bekannten Schwierigkeiten in der Beurteilung von therapeutischen Maßnahmen wurden daher nur solche Fettleber - Patienten ausgewählt, die bestimmte Kriterien erfüllten. Neben erhöhten Serumfettwerten bestand bei allen Patienten eine Hepatomegalie, eine Verschiebung im Eiweißspektrum, pathologische Serumlabilitätsproben, eine eingeschränkte Leberfunktion und eine histologisch gesicherte Leberepithelverfettung. Um gegenüber früheren Therapieversuchen eine Vergleichsgrundlage zu schaffen, erschien eine Begrenzung der Behandlungsdauer unerlässlich. Es wurde gefordert, daß mindestens 4-6 Wochen nach Therapiebeginn ein Erfolg sichtbar sein mußte. Außerdem sollte nach Normalisierung der Blutfettwerte bzw. des histologischen Bildes und Absetzen der Therapie mindestens eine weitere Kontrolle nach 4-6 Monaten einen normalen Befund ergeben.

2. Tierexperimentelle Untersuchungen

Bei Versuchen an Ratten wurde der Einfluß von β -Pyridyl-carbinol auf die durch Alkohol er-

zeugte Fettleber untersucht. Wir stellten im Tierversuch gegenüber eine Zunahme des Leberfettgehaltes nach einmaliger Alkoholverabreichung, die nach etwa 25-30 Stunden wieder abklingt und nach chronischer Alkoholverabreichung. Nach 3-monatigem Ersatz des Trinkwassers durch eine Alkohollösung erzeugten wir bei Ratten eine Zunahme des Leberfettgehaltes. Die Versuchsanordnung wurde an anderer Stelle ausführlich geschildert (8). Die Bestimmung des Leberfettgehaltes erfolgte nach v a n d e K a m e r (9), sie erfaßte die gesamten Fettsäuren. Die freien Fettsäuren wurden, wie bereits erwähnt, nach Dole (7) und die veresterten Fettsäuren nach S c h ö n und Z e l l e r (4) bestimmt.

Ergebnisse

1. Langzeitbehandlung mit Ronicol retard

Eine Übersicht über die Behandlungsergebnisse in der ersten Patientengruppe gibt die Tabelle 1. Durchschnittlich beobachtete man eine Senkung der Esterfettsäuren um 33,6 % und eine Verringerung des Gesamtcholesterins um 26,5 % bei einer Behandlungsdauer von 26,4 Wochen (Abbildung 2). Bei der statistischen Auswertung konnten insgesamt 7 Versuchspersonen, nämlich die Patienten mit Nummer 38, 48, 50, 68, 69, 70 und 72 nicht berücksichtigt werden.

Aus Abbildung 3 geht die Verlaufskurve der veresterten Fettsäuren und des Gesamtcholesterins bei Ronicol retard-Langzeitbehandlung hervor. Nach Wirkstoffapplikation ist ein sofortiger und befriedigender Abfall der Blutfettwerte zu erkennen. Auf Grund des raschen Wirkungseintrittes konnte die Anfangsdosis von 8 Dragee/die schrittweise auf eine Erhaltungsdosis von 6 bzw. 4 Dragee/die re-

Tabelle 1 Übersicht über die Behandlungsergebnisse in der 1. Patientengruppe

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtcholesterin mg% vor	Gesamtcholesterin mg% nach	Differenz	Gesamtester-fettsäuren mg/100 ml vor	Gesamtester-fettsäuren mg/100 ml nach	Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
1.	E.W.	44	Zust. nach Herzinfarkt	364	247	-32,0 %	2,25	1,19	-47,0 %	8x1Drag/die	36 Wochen
2.	E.A.	52	Hypertonie	326	286	-12,5 %	1,93	1,21	-37,5 %	6x1 "	17 "
3.	F.M.	38	Adipositas, Hypertonus	464	287	-38,5 %	3,01	1,81	-40,0 %	6x1 "	15 "
4.	G.F.	61	Hypertonus	340	262	-23,0 %	2,52	1,09	-56,5 %	8x1 "	14 "
5.	G.H.	46	Adipositas, Hypertonus	343	278	-19,0 %	2,06	0,99	-52,0 %	8x1 "	13 "
6.	H.F.	61	periph. Durchblutungsstörung	295	216	-27,0 %	1,25	0,95	-24,0 %	8x1 "	38 "
7.	H.S.	64	Adipositas, Hypertonus	216	201	-7,0 %	1,06	0,87	-18,0 %	4x1 "	26 "
8.	H.A.	48	Nephrosklerose, Hypertonus	303	140	-54,0 %	1,39	1,04	-25,0 %	8x1 "	42 "
9.	H.K.	38	Hypertonus, Koronarsklerose	268	191	-28,5 %	1,30	1,19	-16,0 %	4x1 "	51 "
10.	K.R.	49	Koronarsklerose	322	183	-43,0 %	1,46	0,98	-32,5 %	8x1 "	14 "

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtho- sterin mg%		Differenz		Gesamtester- fettsäuren mäq/100 ml		Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
				vor	nach	vor	nach	vor	nach			
11.	M.J.	48	Koronarinsuffizienz	370	232	-37,0 %		1,43	1,21	-15,5 %	6x1 Drag/die	11 Wochen
12.	N.E.	53	Adipositas, Hyper- tonus	391	311	-20,5 %		4,59	3,36	-26,5 %	8x1 "	19 "
13.	N.A.	28	Adipositas, Hyper- tonus	312	284	- 9,0 %		1,23	1,10	-10,5 %	4x1 "	41 "
14.	P.H.	44	periph. Durchblu- tungsstörungen	230	181	-20,5 %		1,41	1,13	-20,0 %	6x1 "	24 "
15.	S.E.	61	Hypertonus	383	206	-46,5 %		1,61	0,92	-43,0 %	4x1 "	12 "
16.	S.A.	42	periph. Durchblu- tungsstörungen	321	273	-15,0 %		2,20	1,59	-28,0 %	4x1 "	13 "
17.	S.H.	45	Koronarinsuffizienz	286	221	-22,5 %		1,72	1,23	-28,5 %	4x1 "	21 "
18.	S.M.	69	Cerebralsklerose	349	261	-25,0 %		1,98	1,38	-21,5 %	4x1 "	39 "
19.	W.A.	62	Hypertonus	470	311	-34,0 %		3,14	2,01	-36,0 %	4x1 "	31 "
20.	S.B.	23	Adipositas	371	297	-20,0 %		2,21	1,63	-26,5 %	6x1 "	16 "
21.	M.H.	49	Koronarsklerose	461	360	-33,0 %		3,33	2,21	-33,5 %	8x1 "	24 "
22.	Z.X.	35	Stenokardie	486	311	-36,0 %		4,11	2,34	-43,0 %	8x1 "	31 "
23.	R.A.	37	periph. Durchblu- tungsstörungen	346	254	-26,5 %		2,36	1,63	-31,0 %	6x1 "	19 "
24.	W.E.	44	Koronarsklerose	301	248	-17,5 %		1,97	1,41	-28,5 %	6x1 "	23 "
25.	S.R.	49	Adipositas	376	312	-17,0 %		2,22	1,53	-31,0 %	4x1 "	22 "
26.	Z.C.	64	periph. Durchblu- tungsstörungen	413	326	-21,0 %		3,10	1,91	-38,5 %	8x1 "	32 "

r.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtoholesterin mg%		Differenz		Gesamtester-fettsäuren mäg/100 ml		Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
				vor	nach			vor	nach			
7.	G.H.	66	Hypertonus	356	317	-11,0 %		1,84	1,45	-21,5 %	6x1Drag/die	12 Wochen
8.	P.G.	61	Koronarsklerose	399	246	-38,5 %		2,43	1,01	-58,5 %	8x1 "	" 21
9.	R.M.	71	Hypertonus	297	199	-33,0 %		1,91	1,11	-42,0 %	8x1 "	" 23
10.	M.P.	62	Adipositas	244	201	-17,5 %		1,64	1,19	-27,5 %	4x1 "	" 11
11.	S.H.	44	Koronarsklerose	385	281	-27,0 %		2,51	1,64	-34,5 %	6x1 "	" 19
12.	S.K.	41	Angina pectoris	391	259	-33,5 %		2,01	1,19	-41,0 %	8x1 "	" 26
13.	R.K.	39	Zust.n.Herzinf.	401	299	-20,5 %		3,16	2,27	-28,0 %	8x1 "	" 14
14.	A.B.	59	Adipositas	357	261	-27,0 %		1,91	1,19	-37,5 %	8x1 "	" 16
15.	B.M.	64	Zust.n.Herzinf.	378	269	-29,0 %		1,84	1,36	-26,0 %	4x1 "	" 19
16.	D.A.	51	Koronarsklerose	346	271	-22,0 %		2,11	1,60	-24,0 %	6x1 "	" 5
17.	S.W.	59	Hypertonus	359	267	-25,5 %		1,89	1,34	-29,0 %	6x1 "	" 8
18.	D.S.	29	Adipositas	226	197	-13,0 %		1,36	1,16	-14,5 %	4x1 "	" 6
19.	A.B.	61	Hypertonus	421	327	-23,0 %		2,87	1,86	-43,0 %	6x1 "	" 54
20.	S.K.	53	Diabetes mellitus	396	291	-26,5 %		2,35	1,46	-38,0 %	6x1 "	" 36
21.	S.Z.	58	Hypertonus	333	278	-16,5 %		1,91	1,62	-15,0 %	6x1 "	" 44
22.	W.E.	33	Koronarsklerose	417	336	-19,5 %		1,87	1,16	-38,0 %	6x1 "	" 39
23.	B.M.	38	Stenokardie	481	386	-20,0 %		2,26	1,47	-35,0 %	6x1 "	" 18
24.	O.M.	44	Zust.n.Herzinf.	539	401	-25,5 %		3,01	2,11	-30,0 %	8x1 "	" 22

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtholesterin mg%		Differenz	Gesamtester-fettsäuren mg/100ml		Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
				vor	nach		vor	nach			
45.	R.B.	41	Hypertonus	411	297	-28,0 %	2,62	1,91	-27,0 %	6x1 Drag/die	33 Wochen
46.	D.S.	56	Hypertonus	313	286	- 8,5 %	2,01	1,63	-19,0 %	6x1 "	" 12 "
47.	P.F.	64	Hypertonus	356	241	-32,0 %	1,93	1,17	-39,5 %	4x1 "	" 14 "
48.	A.B.	66	Hypertonus	299	243	-19,0 %	1,56	1,11	-28,0 %	4x1 "	" 16 "
49.	H.H.	63	Adipositas	521	409	-21,5 %	3,44	1,87	-45,5 %	8x1 "	" 23 "
50.	K.R.	36	Adipositas	287	210	-27,0 %	1,46	1,01	-31,0 %	4x1 "	" 14 "
51.	G.Z.	24	Adipositas	413	336	-19,0 %	2,21	1,41	-36,0 %	6x1 "	" 36 "
52.	H.N.	39	Hypertonus	386	247	-36,9 %	2,07	1,36	-34,0 %	6x1 "	" 41 "
53.	S.B.	41	Diabetes mellitus	397	300	-24,5 %	1,96	1,09	-44,5 %	6x1 "	" 44 "
54.	P.A.	44	Koronarsklerose	436	291	-33,0 %	2,81	1,89	-33,0 %	8x1 "	" 39 "
55.	K.H.	46	Hypertonie	344	236	-14,0 %	1,73	1,11	-36,0 %	6x1 "	" 41 "
56.	O.K.	64	Hypertonie	363	283	-22,0 %	1,91	0,87	-54,5 %	6x1 "	" 26 "
57.	M.M.	69	Hypertonie	584	192	-50,0 %	2,24	1,36	-39,0 %	5x1 "	" 38 "
58.	K.K.	54	Koronarsklerose	425	316	-25,5 %	2,53	1,51	-40,5 %	6x1 "	" 26 "
59.	D.G.	29	Adipositas	386	239	-38,0 %	2,09	1,63	-21,0 %	6x1 "	" 31 "
60.	V.O.	74	Cerebralsklerose	417	321	-23,0 %	2,68	1,39	-48,0 %	6x1 "	" 16 "
61.	L.B.	72	Hypertonie	371	239	-35,5 %	1,61	1,22	-24,0 %	6x1 "	" 24 "
62.	H.R.	76	Hypertonie	336	281	-16,5 %	1,84	1,30	-29,5 %	6x1 "	" 30 "

Fortsetzung Tabelle 1

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtcholesterin vor	Gesamtcholesterin nach	Differenz	Gesamtester- fettsäuren mg/100 ml vor	Gesamtester- fettsäuren nach	Differenz	Medikation	Deuer der Behandlung
63.	F.O.	39	Zust.n.Herzinf.	460	328	-26,5 %	2,87	1,13	-60,5 %	8x1Drag/die	29 Wochen
64.	R.P.	40	Zust.n.Herzinf.	553	406	-26,5 %	3,43	2,19	-36,0 %	8x1 "	" 26 "
65.	W.Z.	38	Zust.n.Herzinf.	501	341	-32,0 %	4,16	2,26	-45,5 %	8x1 "	" 76 "
66.	G.I.	51	Koronarsklerose	385	307	-20,0 %	3,01	2,44	-19,0 %	6x1 "	" 34 "
67.	F.S.	46	Koronarsklerose	391	274	-30,0 %	1,57	1,03	-38,5 %	6x1 "	" 19 "
68.	G.B.	43	Hypertonie	291	256	-12,0 %	1,31	1,12	-14,5 %	4x1 "	" 11 "
69.	I.O.	39	Adipositas	286	231	-19,0 %	1,16	0,99	-14,5 %	4x1 "	" 7 "
70.	O.R.	21	Adipositas	293	226	-23,0 %	1,32	1,02	-23,0 %	4x1 "	" 7 "
71.	F.N.	36	Zust.n.Herzinf.	446	321	-28,0 %	3,57	2,31	-35,5 %	8x1 "	" 29 "
72.	W.O.	34	Adipositas	301	247	-18,0 %	1,21	0,99	-18,0 %	4x1 "	" 6 "

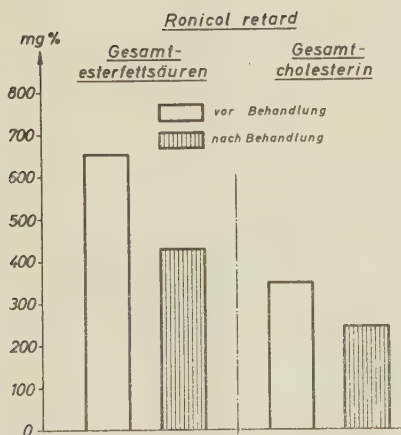
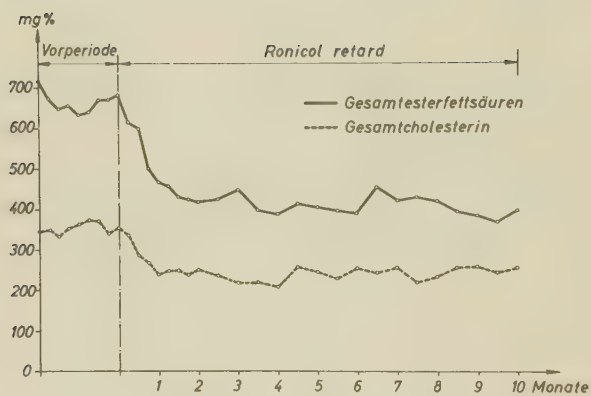


Abbildung 2

Veränderungen der Gesamt-esterfett-
säuren und des Gesamtcholesterins
nach Ronicol retard-Einnahme.



Aobildung 3

Verlaufskurve der Gesamtesterfettsäuren und des Gesamtcholesterins während oraler Langzeitanplikation von β -Pyridyl-carbinol.

duziert werden. In einigen Fällen, es sind die Patienten mit Nummer 35, 39, 43, 44, 63, 64, 65 und 71, mußte die anfängliche Dosierung auf 10 bzw. 12 Dragee/die erhöht werden, um eine Abnahme der Blutfettwerte zu erzielen.

In der zweiten Patientengruppe, die 7 Versuchspersonen mit essentieller Hyperlipämie umfaßte, war der Abfall der Blutfettwerte am ausgeprägtesten (Tabelle 2). Man beobachtete eine Abnahme der Esterfettsäuren um 77,1 % und des Gesamtcholesterins um 67,6 % (Abbildung 4). Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich 39,4 Wochen.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Patienten der Gruppe drei, bei denen in allen Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte Leber - epithelverfettung vorlag. Die Durchschnittswerte lassen auch bei diesem Kollektiv eine deutliche Verringerung der Blutfettwerte erkennen. Die Esterfettsäuren und das Gesamtcholesterin nahmen, bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 35,1 Wochen, um 36,4 % bzw. um 32,4 % ab. Die Versuchsperson Nummer 10 konnte bei der Auswertung nicht berück -

Tabelle 2 Übersicht über die Behandlungsergebnisse in der 2. Patientengruppe

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtcholesterin mg%		Differenz	Gesamtester-fettsäuren mg%/100 ml		Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
				vor	nach		vor	nach			
73.	A.L.	22	Zust.n. Herzinf. Ess.Hyperlipämie	948	176	-81,5 %	11,23	1,46	-27,4 %	ox10mg/die 13 Wochen	
74.	F.M.	36	Ess.hyperlipämie	783	264	-66,4 %	2,82	1,71	-70,6 %	ox1 " "	33 "
75.	M.T.	61	Ess.Hyperlipämie	318	213	-33,0 %	8,10	3,64	-55,0 %	8x1 " "	24 "
76.	S.A.	28	Ess.Hyperlipämie	718	192	-73,3 %	9,61	1,45	-84,0 %	8x1 " "	26 "
77.	M.E.	42	Zust.n. Herzinf. Ess. hyperlipämie	841	246	-70,0 %	10,13	1,91	-81,0 %	8x1 " "	3, "
78.	F.A.	43	Zust.n. Herzinf. Ess.Hyperlipämie	868	199	-77,0 %	12,30	2,62	-80,3 %	8x1 " "	41 "
79.	A.F.	53	Ess. hyperlipämie	696	201	-71,0 %	11,51	2,12	-81,6 %	8x1 " "	36 "

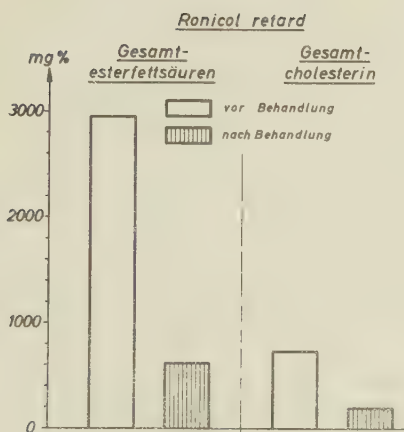


Abbildung 4

Abnahme der veresterten Fettsäuren
und des Gesamtcholesterins bei 7
Patienten mit essentieller Hyper-
lipidämie.

Tabelle 3 Übersicht über die Behandlungsergebnisse in der 3. Patientengruppe

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtcholesterin mg%		Differenz	Gesamtester-fettsäuren mg/100 ml		Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
				vor	nach		vor	nach			
80.	F.B.	41	Fettleber	321	229	-28,5 %	2,06	1,11	-46,2 %	6x1Drag/die	18 Wochen
81.	S.B.	35	Fettleber	332	191	-42,5 %	1,61	0,96	-40,6 %	4x1 "	" 30
82.	S.A.	53	Fettleber	305	161	-47,5 %	1,82	1,01	-45,0 %	8x1 "	" 60
83.	A.A.	46	Fettleber	393	241	-38,5 %	1,52	1,13	-25,2 %	8x1 "	" 34
84.	J....	51	Fettleber	368	203	-44,5 %	2,24	1,03	-54,0 %	6x1 "	" 25
85.	K.A.	39	Fettleber	228	221	- 3,0 %	1,80	1,31	-27,0 %	4x1 "	" 16
86.	A.K.	46	Fettleber	326	189	-42,0 %	1,86	0,88	-52,5 %	6x1 "	" 64
87.	C.P.	53	Fettleber	292	199	-31,0 %	1,31	0,76	-42,0 %	8x1 "	" 73
88.	R.H.	38	Fettleber	350	186	-47,0 %	3,42	1,51	-56,0 %	8x1 "	" 49
89.	S.H.	64	Fettleber	366	239	-38,0 %	1,60	1,21	-24,5 %	8x1 "	" 46
90.	S.M.	51	Fettleber	375	241	-35,5 %	1,89	1,36	-28,0 %	4x1 "	" 26
91.	G.F.	29	Fettleber	276	224	-19,0 %	1,72	1,38	-19,5 %	6x1 "	" 23
92.	K.L.	34	Fettleber	268	191	-29,0 %	1,54	1,03	-33,0 %	8x1 "	" 27
93.	S.E.	31	Fettleber	543	292	-46,5 %	3,27	2,02	-38,0 %	8x1 "	" 24
94.	F.M.	43	Fettleber	421	316	-25,0 %	3,11	1,96	-37,0 %	8x1 "	" 19

Fortsetzung Tabelle 3

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Gesamtcholesterin mg%		Differenz	Gesamtester-fettsäuren mg/100 ml		Differenz	Medikation	Dauer der Behandlung
				vor	nach		vor	nach			
95.	D.B.	45	Fettleber	367	281	-23,0 %	2,76	1,86	-35,5 %	8x1Drag/die	31 Wochen
96.	D.E.	52	Fettleber	446	319	-36,5 %	3,16	2,11	-33,0 %	8x1 "	" 29 "
97.	H.G.	54	Fettleber	321	247	-23,0 %	2,96	1,87	-37,0 %	8x1 "	" 22 "
98.	C.W.	39	Fettleber	299	211	-29,0 %	2,73	2,01	-26,5 %	8x1 "	" 42 "
99.	R.S.	36	Fettleber	376	301	-20,0 %	2,19	1,61	-26,5 %	8x1 "	" 37 "
100.	M.S.	31	Fettleber	391	317	-19,0 %	2,62	1,83	-30,0 %	8x1 "	" 18 "

sichtigt werden.

2. Beeinflussung der Fettklärung

Zur Kontrolle der Beeinflussung der Fettklärung wurde bei 10 Versuchspersonen mit Klärinsuffizienz nach 5-10 Tagen ein zweiter Fettklärtest mit gleichzeitiger intravenöser Verabreichung von 100 mg Ronicol zum Zeitpunkt des zu erwartenden Kurvengipfels durchgeführt. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt die Tabelle 4. Es konnte gezeigt werden, daß die intravenöse Applikation von Ronicol, ähnlich wie reine Nikotinsäure bei früheren Untersuchungen, bei allen Patienten mit Klärinsuffizienz einen beschleunigten Abtransport des zugeführten Nahrungsfettes bewirkt.

3. Kontrolle der Fettmobilisierung

Aus Abbildung 5 geht die Verlaufskurve der Durchschnittswerte der freien Fettsäuren im Plasma bei 10 gesunden Versuchspersonen über einen Zeitraum von zwei Stunden nach 12-stündigem Fasten hervor. Nach Ronicol-Medikation ist ein deutlicher Abfall der freien Fettsäuren zu erkennen. Bei den gleichen Versuchs -

Tabelle 4

Übersicht über die Untersuchungsergebnisse zur Kontrolle der Beeinflussung der Fettklärung nach oraler Jod-131-Fetthelastung und Ergebnisse nach einer zweiten Fetthelastung mit Ronicol-Injektion
 (-) = Klärinsuffizienz (+) = Beschleunigter Fettabtransport

Nr.	Name	Alter	Diagnose	1.		2.	
				Gesamtcholesterin mg%	Gesamtsteroidsäuren mg/100 ml	Fettklärtest	Fettklärtest +100mg Ronicol
1	H.E.	46	Hypertonus	417	2,21	(-)	(+)
2	O.V.	53	Zustand nach Herzinfarkt	396	1,74	(-)	(+)
3	W.F.	54	Periph. Durchblutungsstör.	401	1,97	(-)	(+)
4	G.B.	61	Adipositas	324	1,36	(-)	(+)
5	E.V.	43	Adipositas	531	3,44	(-)	(+)
6	H.F.	74	Hypertonus	302	1,32	(-)	(+)
7	H.D.	71	Koronarsklerose	297	1,26	(-)	(+)
8	E.G.	68	Koronarsklerose	343	1,48	(-)	(+)
9	B.S.	62	Hypertonus	376	1,54	(-)	(+)
10	S.W.	65	Adipositas	381	1,40	(-)	(+)

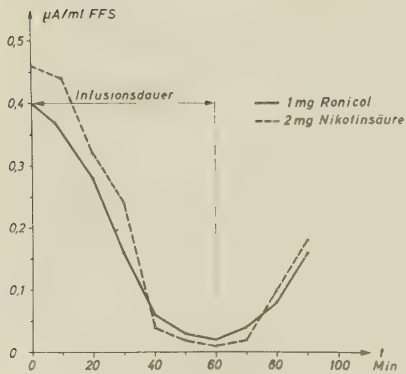


Abbildung 5

Hemmung der endogenen Freisetzung
von freien Fettsäuren durch Nikotin-
säure und Ronicol.

Personen findet sich nach längerem Fasten, 16 bis 20 Stunden, ein erhöhter Spiegel der freien Fettsäuren, als Zeichen der endogenen Hungerproduktion, der nach Ronicol- bzw. Nikotinsäureapplikation ebenfalls abnimmt (Abbildung 6). Zur direkten Kontrolle der Beeinflussung der Fettmobilisierung bediente man sich der kontinuierlichen Infusion von Ronicol in einer Dosierung von 2 mg/Minute, zum Teil in Kombination mit Adrenalin 2 Gamma/Minute.

Nach Adrenalin-Infusion kommt es zu einem Anstieg der freien Fettsäuren als Folge einer Depotfettmobilisierung durch eine adrenalin-sensible Fettgewebslipase. Bei gleichzeitiger Ronicol-Applikation zeigt sich eine Abschwächung bis Aufhebung des Adrenalineffektes. Dabei sinkt die Konzentration der freien Fettsäuren noch während der Adrenalinzufuhr unter den Leerwert ab (Abbildung 7).

4. Klinische Ergebnisse der Fettleber-Behandlung

Eine Übersicht über die Behandlungsergebnisse bei 21 Patienten mit Leberverfettung gibt die Tabelle 5. Die Untersuchungen bei Ronicol re-

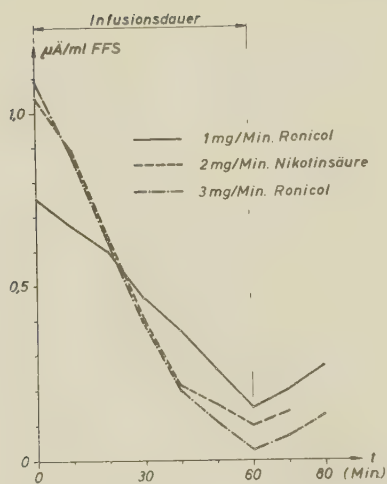


Abbildung 6

Nach erhöhter Mobilisierung von freien Fettsäuren im Hunger erfolgt durch Nikotinsäure- und Ronicolzu- fuhr eine Hemmung der endogenen Freisetzung.

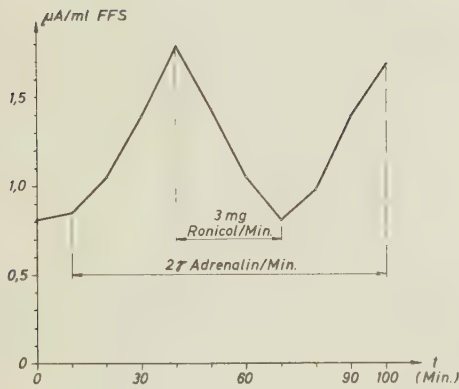


Abbildung 7

Wirkung der Adrenalin-stimulierten
Veratridin- und Veratridin-Kontrolle.

Tabelle 5 Übersicht über die Behandlungsergebnisse bei 24 Patienten mit Leberverfettung; Veränderungen der Lebergröße, des Bilirubin, der Alkalischen- und Aspartataminotransferase, sowie des Verfettungsgrades der Leberepithelien unter Nikotinol retard-Behandlung.

+++ = sehr stark pathologisch
++ = stark pathologisch
+ = leicht pathologisch
o = normal, oder weitgehend normal
n = Anzahl der Fälle

	Ausgangswerte	1. Kontrolle nach 5 Wochen	2. Kontrolle nach 3 Monaten	3. Kontrolle 3 Monate nach Nikotinol-Beh.
Lebervergrößerung	++ n = 13 + n = 8	++ n = 2 + n = 4 o n = 15	+ n = 1 o n = 20	o n = 21
Takata	+++ n = 5 ++ n = 12 + n = 3	++ n = 5 + n = 1 o n = 14	+ n = 2 o n = 19	o n = 21
Thymol	+++ n = 8 ++ n = 13	+++ n = 2 ++ n = 9 + n = 6 o n = 4	++ n = 7 + n = 4 o n = 10	+++ n = 1 ++ n = 8 + n = 2 o n = 10
Bromthaleinprobe	+++ n = 11 ++ n = 7 + n = 3	++ n = 4 + n = 9 o n = 8	++ n = 3 + n = 2 o n = 16	++ n = 4 + n = 1 o n = 15
Galaktoseprobe	+++ n = 3 ++ n = 11 + n = 2	++ n = 5 + n = 3 o n = 15	++ n = 1 + n = 3 o n = 14	++ n = 1 + n = 1 o n = 15
Verfettung der Leberepithelien	+++ n = 9 ++ n = 11 + n = 1	++ n = 10 + n = 11	++ n = 2 + n = 5 o n = 14	++ n = 4 + n = 6 o n = 11

tard-Langzeitbehandlung erstreckten sich über einen Zeitraum von 35,1 Wochen. Die Ergebnisse sind optimistisch zu beurteilen. In allen Fällen beobachtete man neben der Senkung des Blutfettspiegels eine deutliche Verringerung der Fetteinlagerung in den Leberepithelien. Außerdem konnte eine Rückbildung der Lebervergrößerung und zum Teil völlige bzw. weitgehende Normalisierung vorher pathologischer Leberfunktionsproben und Serumlabilitätsteste registriert werden. Zur Kontrolle der Leberfunktion wurde die Ausscheidung nach Galaktose- bzw. Bromthaleinbelastung geprüft. Bei den Serumlabilitätsproben wurden Gesamteiweiß, Verschiebungen im Serumproteinogramm, Takata-Reaktion, Thymoltrübungstest und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ausgeführt.

5. Ergebnisse bei der experimentellen Alkoholfettleber der Ratte

Bei einer akuten Alkoholintoxikation war eine etwa 25-30 Stunden anhaltende Zunahme des Leberfettgehaltes zu verzeichnen. Nach Vorbehandlung mit β -lyridyl-carbinol unterblieb

die nach intravenöser Injektion von 0,1 ml 10% ige-
oschätzte Zunahme des Leberfettgehaltes. Eine
14 Stunden nach der intravenösen Alkohollösung
injection erfolgte Futteraufnahme. 3-lyridyl-
carcinol rasch zur Rückbildung gebracht wer-
den. Über diese akuten Versuche wird an anderer
Stelle ausführlich berichtet (6). Im Zusammen-
hang mit diesen klinischen Untersuchungen in-
teressierten besonders die Behandlungsergebnisse
bei chronischer Alkoholintoxikation. Alle
Versuchstiere erhielten 3 Monate lang anstelle
von Trinkwasser eine 15 %ige Alkohollösung
bei sonst freiem Nahrungszutritt. Innerhalb
24 Stunden vor dem Töten erhielt die Hälfte
der Tiere 4 mal im Abstand von je 5 Stunden je
500 mg/kg 3-lyridyl-carcinol intramuskulär.
Die Tötung erfolgte 6 Stunden nach der letzten
Injektion. Als Kontrollen dienten gleichschwe-
re, nicht mit Alkohol behandelte Tiere. Die
Anzahl der Versuchstiere in jeder Gruppe
betrug 6-8. Die Unterschiede der Mittelwerte
der behandelten Tiere zu den Mittelwerten der
Kontrollen wurden als signifikant angesehen,

wenn $P \leq 0,05$. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Nach 3 monatiger Alkoholaufnahme nimmt der Leberfettgehalt und der Gehalt des Plasmas an freien und veresterten Fettsäuren zu. Diese Veränderungen sind nach viermaliger Verabreichung von β -Pyridyl-carbinol nicht mehr nachweisbar bzw. haben sich zurückgebildet. Der Gesamtfettgehalt der Leber und der Gehalt des Plasmas an freien und veresterten Fettsäuren der Alkoholtiere unterscheidet sich dann nicht mehr von den Kontrolltieren. Bei den nicht mit Alkohol behandelten Tieren führt β -Pyridyl-carbinol zur Abnahme der freien und veresterten Fettsäuren im Plasma, ohne den Leberfettgehalt zu beeinflussen.

Tabelle 6

Untersuchungsergebnisse über den Einfluß von β -Pyridyl-carbinol auf die durch chronische Verabreichung von Alkohol hervorgerufenen Änderungen im Fettstoffwechsel der Ratte

1 = Kontrolltiere

2 = Abweichung nach i.m. Injektion von 4 x 500 mg/kg β -Pyridyl-carbinol in Abständen von 6, 12, 18 und 24 Stunden vor dem Töten

3 = Abweichung nach 3-monatiger Verabreichung einer 15 %igen Alkohollösung anstelle von Wasser

4 = Abweichung der Alkoholtiere (siehe unter 3) nach Applikation von β -Pyridyl-carbinol (siehe unter 2)

$P \leq 0,05$

Gehalt an	¹ Kontrollen	² β -Pyridyl-carbinol	³ Alkohol	⁴ Alkohol + β -Pyridyl-carbinol
freien Fettsäuren im Plasma($\mu\text{Äq/ml}$)	0,63 $\pm$ 0,09 (n = 8)	0,45 $\pm$ 0,07 (n = 8)	0,86 $\pm$ 0,07 (n = 8)	0,57 $\pm$ 0,05 (n = 6)
Leber-Gesamtfett (mg / g)	31,0 $\pm$ 0,5 (n = 6)	31,5 $\pm$ 0,1 (n = 5)	45,3 $\pm$ 3,2 (n = 8)	29,0 $\pm$ 1,8 (n = 6)
veresterten Fett- säuren im Plasma (mg%)	198,5 $\pm$ 13,5 (n = 8)	148,4 $\pm$ 11,2 (n = 8)	316,9 $\pm$ 11,0 (n = 8)	207,6 $\pm$ 10,6 (n = 6)

Diskussion

Die Auswertung der Behandlungsergebnisse nach Ronicol retard-Langzeitbehandlung läßt bei allen Versuchspersonen eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Senkung des Blutfett - spiegels erkennen. Die Abnahme war umso größer, je höher die Ausgangswerte für Gesamt - cholesterin und veresterte Fettsäuren lagen. Da β -Pyridyl-carbinol in vivo zu Nikotinsäure oxydiert wird, sind die Ergebnisse auch für den Effekt der Nikotinsäure repräsentativ. Bei einem Dosis-Wirkungsvergleich war jedoch festzustellen, daß bei Verwendung von Ronicol retard nur etwa 20 % der vergleichbaren Nikotinsäuremenge benötigt wurden, um die gleiche Wirkung hervorzurufen. Dieser Effekt von Ronicol retard dürfte darauf zurückzuführen sein, daß der Wirkstoff, an eine besondere Trägersubstanz gebunden, im Magen-Darmtrakt nur allmählich freigesetzt wird. Dadurch wird eine gleichmäßige, kontinuierliche Wirkstoffabgabe über mehrere Stunden gewährleistet. Ein weiterer Vorteil von Ronicol retard besteht darin, daß der der Nikotinsäure entsprechende

Alkohol vorliegt und diese Substanz nur langsam in Nikotinsäure umgewandelt wird und somit weniger abrupt aber anhaltender wirkt.

Diese Tatsachen dürften auch dafür verantwortlich sein, daß die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter β -Pyridyl-carbinol gegenüber reiner Nikotinsäure wesentlich geringer war. Meist konnte nur ein kurzzeitiger Flush beobachtet werden. Lediglich bei 7 Patienten mußte die Langzeitbehandlung wegen Oberbauchbeschwerden bzw. Lagenunverträglichkeit abgebrochen werden bzw. konnte nicht fortgeführt werden, wenn sich diese Symptome schon zu Beginn der Behandlung zeigten.

Die Ergebnisse der Ronicol retard-Langzeitbehandlung bei 21 Patienten mit Steatosis hepatis sind ebenfalls günstig zu beurteilen. Bei den Untersuchungen über die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch β -Pyridyl-carbinol wurde zunächst in einem Fall eine Rückbildung einer seit Jahren bestehenden Leberverfettung beobachtet. Dieser Therapieerfolg konnte anschließend bei weiteren 4 Patienten bestätigt werden.

Diese Tatsache war Anlaß zu einer klinischen Prüfung, besonders im Hinblick auf die verschiedentlich diskutierte leberschädigende Wirkung bei hochdosierter, langdauernder Applikation von Nikotinsäure (10). Sehr ausführlich hat sich S c h r e i b e r (11) mit der Frage der toxischen Nebenwirkungen der Nikotinsäure beschäftigt. Bei seinen Untersuchungen hat sich kein Anhalt für eine lebertoxische Wirkung ergeben. Die erwähnten Behandlungsergebnisse bei Steatosis hepatis dürften als Beweis dafür anzusehen sein, daß die Annahme einer Leberschädigung durch die Nikotinsäure nicht aufrechterhalten werden kann. Bei 20 Patienten mit Steatosis hepatis und eingeschränkter Leberfunktion konnte unter β -Pyridyl-carbinol-Behandlung eine völlige bzw. weitgehende Normalisierung der Leberfunktion und Abnahme der Leberverfettung beobachtet werden. Lediglich in einem Fall war eine Verschlechterung zu verzeichnen. Der Patient mit Nummer 100 verstarb an einer Lebercirrhose. Es

war jedoch nachträglich zu erfahren, daß er trotz Behandlung und Aufklärung über seinen Gesundheitszustand seinen Alkoholkonsum nicht eingeschränkt hatte.

Auch eine diabetogene Wirkung der Nikotinsäure nach hochdosierter Nikotinsäurebehandlung ist verschiedentlich erörtert worden (12, 13, 14,15) . S c h r e i b e r konnte dies bei seinen Untersuchungen nicht bestätigen. Es wurde jedoch beobachtet, daß ein gut eingestellter Diabetiker unter Ronicol retard-Behandlung zunächst die doppelte Insulindosis benötigte und 2 Patienten mit latenter diabetischer Stoffwechsellaage einen manifesten Diabetes mellitus bekamen. Diese Stoffwechseldysregulation regulierte sich nach einigen Wochen wieder auf das alte Niveau ein. Ob diese Abweichungen gegenüber den Untersuchungen von S c h r e i b e r , der reine Nikotinsäure benutzte, auf die Verwendung von Ronicol retard zurückzuführen ist, muß weiteren Prüfungen vorbehalten bleiben. Da sich bei anamnestischen Erhebungen erge -

ben hatte, daß in dem vorliegenden Krankengut der Alkoholabusus zu den häufigsten Ursachen der Fettleber zählte, wurde als Versuchsmodell im Tierexperiment die Alkohol-Fettleber der Ratte gewählt. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß die experimentelle Leberverfettung der Ratte sowohl nach akuter als auch nach chronischer Alkoholintoxikation durch β -Pyridyl-carbinol-Injektionen zur Rückbildung gebracht werden kann. Diese tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse bestätigen somit die klinischen Beobachtungen.

Nach diesen günstigen Behandlungsergebnissen wurde versucht, in weiteren Untersuchungsreihen Einblick in den Wirkungsmechanismus der Nikotinsäure zu erhalten. Seit der Entdeckung der vasodilatatorischen Eigenschaften durch S p i e s und Mitarbeiter(1938) findet die Nikotinsäure in der Behandlung zentraler und peripherer Durchblutungsstörungen breite Anwendung. A l t s c h u l (16, 17) stellte 1955 auch eine Wirkung auf

den Fettstoffwechsel fest. Er fand, daß Nikotinsäure den Serumcholesterinspiegel senkt und an cholesteringefütterten Kaninchen die Entwicklung der experimentellen Atherosklerose hemmt oder sogar völlig verhindert. Diese antiatherogene Wirkung der Nikotinsäure wurde später wiederholt bestätigt (16, 18, 19, 20). Zur Erklärung dieser antiatherogenen Wirkung dürfte die medikamentbedingte Vasodilatation allein nicht ausreichen. Zwischenzeitlich wurden eine Reihe weiterer Effekte nachgewiesen. So konnten mehrere Autoren neben der bekannten cholesterinspiegel-senkenden Wirkung der Nikotinsäure auch eine Abnahme der Neutralfette bestätigen. In früheren Untersuchungen konnte nach intravenöser Nikotinsäureapplikation ein beschleunigter Abtransport des resorbierten Nahrungsfettes aus der Blutbahn nachgewiesen werden (20, 21). Ein ähnlicher Effekt war jetzt auch bei Verwendung von β -Pyridylcarbinol zu objektivieren. Diese Tatsache verdient Beachtung, denn bei den verschie-

denen Formen der hyperlipämischen Atherosklerose konnte in 60 % - 80% eine Fettklärinsuffizienz nachgewiesen werden (22, 23). Hierbei handelt es sich um ein abnorm langes Verweilen des zugeführten Nahrungs - fettes im Blut, von T h a n n h a u s e r (24) als Retentionshyperlipämie bezeichnet. Als weitere wesentliche Eigenschaften der Nikotinsäure gelten die Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse (25, 26, 27), die Begünstigung oxydativer Stoffwechselvorgänge (16), sowie die Hemmung der Cholesterinsynthese (28). C a r l s o n (29) konnte erstmals eine Verringerung der freien Fettsäuren im Blut nachweisen, und im Tierversuch blieb die nach Adrenalinbelastung bekannte Erhöhung der freien Fettsäuren aus, wenn gleichzeitig Nikotinsäure gegeben wurde. Er vermutete daher, daß dieser Effekt der Nikotinsäure auf eine Hemmung der Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Depotfett zurückzuführen sei. Diese Annahme konnte durch Untersuchungen an stoffwechsel-

gesunden Versuchspersonen bestätigt werden. Nach intravenöser Applikation von Nikotin - säure oder β -Pyridyl-carbinol konnte der normale Spiegel der freien Fettsäuren und der erhöhte Spiegel nach endogener Hunger-mobilisierung gesenkt werden. Auch die durch Adrenalininfusion angeregte Erhöhung des Spiegels der freien Fettsäuren konnte durch gleichzeitige Zufuhr von Nikotinsäure bzw. β -Pyridyl-carbinol unterdrückt werden. In Übereinstimmung mit C a r l s o n zeigte sich bei allen Infusionsversuchen eine sig-nifikante Beeinflussung der endogenen Fett-mobilisierung, sodaß man diesen Angriffs - punkt als den wesentlichen Wirkungsmecha - nismus der Nikotinsäure-Therapie ansehen muß. Die Wirkung von Nikotinsäure und β -Pyridyl-carbinol ist allerdings auf den Zeitraum der Verabreichung beschränkt. Für die erfolgreiche Behandlung von Hyperlipä - mien war deswegen nur ein Effekt bei Auf - rechterhaltung eines ausreichenden Wirk - stoffspiegels über längere Zeit zu erwarten.

Dieser Tatsache wurde durch die Herstellung einer Retard-Präparation von 3-Pyridyl-carbinol Rechnung getragen. Daß es im wesentlichen auf die Retard-Drageierung ankommt, konnte Z ö l l n e r nachweisen, denn er erzielte mit einer Retard-Präparation von reiner Nikotinsäure ähnliche Ergebnisse wie mit Ronicol retard.

Zusammenfassung

Durch Langzeitbehandlung von 100 Patienten mit Ronicol retard war eine therapeutisch befriedigende Senkung erhöhter Blutfettwerte zu erzielen. Das Gesamtcholesterin verringerte sich um 26,5 % - 57,6 % und die veresterten Fettsäuren um 37,6 % - 77,1 % . Bei 20 Patienten mit Steatosis hepatis und erhöhten Blutfettwerten war unter der Behandlung mit Ronicol retard neben einer Abnahme der Blutfettwerte auch eine Rückbildung der Leberverfettung und Normalisierung der Leberfunktion zu beobachten. Diese klinischen Befunde wurden im Tierversuch bei der experimentellen Alkohol-Fettleber der Ratte sowohl nach akuter als auch nach chronischer Alkoholintoxikation bestätigt. Der Wirkungsmechanismus der Nikotinsäure auf den Fettstoffwechsel wurde untersucht und diskutiert. Neben der bekannten gefäßerweiternden, stoffwechselfördernden, fibrinolyseaktivierenden und fettspiegelsenkenden Wirkung sind eine Beschleunigung des Fettabtranspor-

- 1 -

tes aus dem Blut und eine Hemmung der endogenen Fettmobilisierung anzunehmen. Da diese Wirkung im akuten Versuch nur von kurzer Dauer ist, dürfte die Aufrechterhaltung eines wirksamen Spiegels die Ursache der günstigen Dosis-Wirkungsrelation der Ronicol retard-Präparation gegenüber der reinen Nikotinsäure sein. Die Annahme einer lebertoxischen Wirkung bei langdauernder, hochdosierter Nikotinsäurebehandlung hat sich nicht bestätigt.

Literaturverzeichnis

- 1) Altschul R. , Hoffer A. , Stephen J. D. : Arch. Biochem.
Biophys. 54 : 558 (1955).
- 2) Zöllner N. , Wernecke G. : Vortrag 6. Internat. Kongreß
für Geriatrie Kopenhagen 16. 8. 1963.
- 3) Schön H. , Zeller W. , Henning N. : Klin. Wschr.
41 : 743 (1963).
- 4) Schön H. , Zeller W. : Münchn. Med. Wschr. 50 : 2433 (1962).
- 5) Schön H. , Hagemann F. : Med. Welt 2334 (1962).
- 6) Schön H. , Köbler H. : Med. Welt 2381 (1962).
- 7) Dole V. P. : J. Clin. Invest. 33 : 150 (1956).
- 8) Ammon H. P. T. , Zeller W. : Arzneimittelforschung
z. Zt. i. Druck.
- 9) van de Kamer I. H. , ten Bokkel H. , Weijers H. A. :
J. biol. Chem. 177 : 347 (1949).
- 10) Berge K. G. Geriatrics 16 : 416 (1961).
Christensen N. A. , Achor R. W. P. , Berge K. G. , Masob H.L.:
J. Amer. med. Ass. 177 : 546 (1961).
Hoffer A. , Callbeck M. J. : Canad. med. Ass. J.
80 : 736 (1959).
Rivin A. M. : J. Amer. med. Ass. 170 : 2088 (1959).
- 11) Schreiber F. K. : Klin. Wschr. 42 : 1070 (1964).
- 12) Parsons W. B. : Circulation 20 : 747 (1959).
- 13) Belle M. , Halphern M. P. : Amer. J. Cardiol. 2 : 449 (1958).

- 14) Gurian H. , Adlersberg D. : Amer. J. med. Sci. 237 : 12(1959).
- 15) Molnar G. D. , Berge K. G. , Rosevear W. F. , Guckin H. C. ,
Achor R. W. F. : Metabolism 13 : 181 (1964).
- 16) Altschul R. : Ztschr. Kreislauf-Forsch. 45 : 573 (1956).
- 17) Altschul R. , Hoffer A. , Stephen J. D. : Canad. med.
Ass. J. 83 : 36 (1960).
- 18) Merrill J. M. , Lemley-Stone J. : Circulation Res. 5 : 617
(1957).
- 19) Weitzel G. , Wahl P. , Buddecke A. : H. S. Ztschr. f.
physiol. Chemie 327 : 109 (1962).
- 20) Zeller W. , Schön H. , Grimm B. : Med. Klinik 59:1457(1964).
- 21) Zeller W. , Christ F. : Med. Klinik z. Zt. i. Druck.
- 22) Schön H. , Degener U. : Münchn. Med. Wschr. 104 : 1704(1962).
- 23) Zeller W. , Schön H. , Aladag I. : Med. Welt 42 : 2231(1964).
- 24) Thannhauser S. G. : in Lipidoses New York - London 1958.
- 25) Sailer S. : Wien. Z. inn. Med. 41 : 307 (1960).
- 26) Belier F. A. , Sellin D. : Arzneimittelforschung
4 : 758 (1962).
- 27) Imhof P. , Imhof E. , Lichenberger H. , Lauener J. :
Schweiz. med. Wschr. 89 : 736 (1959).
- 28) Schön H. : Nature 182 : 534 (1958).
- 29) Carlson L. A. , Öro L. : Acta med. scand. 172 : 541 (1961).

Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g danke ich
ergebenst für die Überlassung des Themas und
die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. H. S c h ö n und Herrn Dr. W.

Z e l l e r gilt mein Dank für die freund -
liche Unterstützung bei der Durchführung der
Arbeit.

Lebenslauf

Am 29. November 1939 wurde ich, Ulrich Otto Anders, als zweiter Sohn des Studienrates Dr. Otto Anders und seiner Ehefrau Elsa, geborene Altmann, in Siegen/Westfalen geboren. 1942 zog die Familie nach dem Wartheland, da mein Vater dorthin versetzt wurde. 1944 reiste die Mutter mit meinem Bruder und mir zu den Großeltern nach Guhren in Schlesien; der Vater war inzwischen zum Arbeitsdienst eingezogen worden. 1945 flüchteten wir im Januar mit einem Treck nach dem Sudetenland. Nach Schlesien zurückgekehrt lebte die Familie dort 1 1/2 Jahre bis zur Vertreibung. Im November 1946 wurde die Familie nach Zwönitz im Erzgebirge evakuiert, wo ich sogleich in die Grundschule eintrat, die ich nach 7 Jahren verließ. Im Dezember 1953 zogen wir für kurze Zeit nach Berg am Starnberger See. Im August 1954 siedelten wir nach Nürnberg über. Hier besuchte ich die Oberrealschule an der Löbleinstraße, wo ich 1959 das Abitur ablegte.

Mit dem Wintersemester 1959/60 begann ich in Erlangen das Medizinstudium, das ich mit dem Staatsexamen im September 1965 beendete. Ein Universitätswechsel fand nicht statt.

Seit dem 10. 10. 65 bin ich als Medizinal - assistent am Allgemeinen Krankenhaus in Viersen beschäftigt.

